

All antagonisté v léčbě hypertenze a prevenci CMP

J. Špinar^{1,3}, J. Vítovec^{2,3}

¹ Interní kardiologická klinika lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

³ ICRC Brno, vedoucí programu doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA

Souhrn: All antagonisté (sartany) jsou považovány za lékovou skupinu se srovnatelnými indikacemi a srovnatelným účinkem jako ACE inhibitory, ale téměř bez výskytu suchého kašle. U nemocných s ischemickou chorobou srdeční a/nebo srdečním selháním měly ve velkých klinických studiích srovnatelný (statisticky nevýznamně menší) efekt na tzv. tvrdé cíle – mortalitu a morbiditu. V léčbě hypertenze byly zkoumány nejprve u diabetiků a nemocných s mikroalbuminurií, kde měly významný renoprotektivní efekt. Pak již následovaly velké klinické studie u hypertenze v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Cévních mozkových příhod a kognitivních funkcí si všímalo 5 velkých klinických studií s All antagonisty – LIFE, SCOPE, OSCAR, MOSES a POWER. Studie LIFE (Losartan Intervention For Endpoints) u 9193 nemocných s prokázanou hypertrofií levé komory prokázala větší efekt losartanu na cévní mozkové příhody a vznik nového diabetes mellitus než atenolol, což vedlo i ke statisticky významně nižšímu primárnímu cíli (úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) ($p = 0,021$), a to při stejném poklesu krevního tlaku. Ve studii SCOPE (The Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives) byl srovnáván candesartan s jinou antihypertenzní léčbou u 4937 hypertoniků starších 70 let. Primární cíl, pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP), byl o 10,9 %, což nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,19$). Statisticky významný byl pokles cévních mozkových příhod ($p = 0,04$). Ve studii MOSES (Morbidity and mortality after stroke) byl u 1 405 pacientů srovnáván eprosartan s nitrendipinem v sekundární prevenci cévní mozkové příhody. Krevní tlak byl snížen na srovnatelnou míru bez významných rozdílů mezi oběma skupinami. Během sledovaného období došlo k celkem 461 primárním příhodám: 206 u pacientů s eprosartanem a 255 u pacientů s nitrendipinem ($p = 0,014$), kardiovaskulární příhody: 77 u eprosartanu a 101 u nitrendipinu ($p = 0,06$), cerebrovaskulární příhody: 102 u eprosartanu a 134 u nitrendipinu ($p = 0,03$). Studie OSCAR byla otevřenou studií, jejímž cílem je vyhodnotit dopad léčby založené na eprosartanu na kognitivní funkce. Použití eprosartanu bylo spojeno s výrazným snížením krevního tlaku z 161,9/93,1 mm Hg na 136,1/80,8 mm Hg po 6 měsících ($p < 0,0001$). Celkové průměrné skóre zkoušky MMSE po dokončení následného období bylo $27,9 \pm 2,9$ ve srovnání s $27,1 \pm 3,4$ na začátku ($p < 0,0001$). Výsledky studie OSCAR podporují tvrzení, že antihypertenzní léčba založená na lécích, které se zaměřují na systém renin-angiotenzin, je spojená se zachováním kognitivních funkcí. Studie POWER prokázala u velké a neselektované populace vhodnost a praktický aspekt snížení celkového kardiovaskulárního rizika prostřednictvím systematické léčby vysokého krevního tlaku.

Klíčová slova: All antagonisté – hypertenze – cévní mozkové příhody – kognitivní funkce – eprosartan

All antagonists in the treatment of hypertension and prevention of CVA

Summary: All antagonists (sartans) are considered to be a group of pharmaceuticals with comparable indications and comparable effects as ACE inhibitors, while almost lacking the side effect of a dry cough. Large clinical trials showed that All antagonists had a comparable (statistically insignificantly smaller) effect on so called “hard targets”, i.e. mortality and morbidity, in patients with ischemic heart diseases and/or heart failure. The study of their effect in the treatment of hypertension was first limited to diabetics and patients with microalbuminuria and showed that they had a significant renoprotective effect in said cases. Large clinical trials followed, focusing on hypertension in primary as well as secondary prevention of cardiovascular diseases. Five large clinical trials focusing on All antagonists addressed cerebrovascular accidents and cognitive functions: LIFE, SCOPE, OSCAR, MOSES and POWER. The LIFE study (Losartan Intervention For Endpoint) confirmed that in 9,193 patients with proven left ventricular hypertrophy, losartan led to a lower incidence of cerebrovascular accidents or new development of diabetes mellitus than atenolol, which in turn led to statistically significant lower primary endpoint (fatality, myocardial infarction and cerebrovascular accident) ($p = 0.021$), while blood pressure dropped at the same rate. The SCOPE study (Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives) compared candesartan with another antihypertensive treatment in 4,937 hypertonic patients older than 70. The primary endpoint was a decrease in massive cardiovascular accidents (fatality, MI, CVA). The decrease rate reached 10.9%, which was not considered statistically significant ($p = 0.19$). However, statistically significant was the decrease in cerebrovascular accidents ($p = 0.04$). The MOSES study (Morbidity and mortality after stroke) compared eprosartan and nitrendipine in secondary prevention of cerebrovascular diseases in 1,405 patients. Blood pressure was reduced to a comparable extent without showing significant differences between the two groups. During the study period, a total of 461 primary accidents occurred: 206 in patients with eprosartan and 255 in patients with nitrendipine ($p = 0.014$). Cardiovascular accidents were: 77 with eprosartan and 101 with nitrendipine ($p = 0.06$); cerebrovascular accidents were: 102 with eprosartan and 134 with nitrendipine ($p = 0.03$). OSCAR study was an open study with the objective to assess the impact of eprosartan treatment on cognitive functions. Use of eprosartan was associated with a significant reduction in blood pressure from 161.9/93.1 mm Hg to 136.1/80.8 mm Hg after 6 months ($p < 0.0001$). The total average score of the MMSE test after the completion of the follow-up period was 27.9 ± 2.9 compared to 27.1 ± 3.4 at the beginning ($p < 0.0001$). The results of the OSCAR study support the statement that antihypertensive treatment based on drugs that target the renin-angiotensin system is associated with the preservation of cognitive functions. The POWER study proved in a large unselected population the suitability and practical aspect of a reduction in the total cardiovascular risk by means of systematic treatment of high blood pressure.

Key words: All antagonists – hypertension – cerebrovascular accidents – cognitive functions – eprosartan

Úvod

V roce 1999 Světová zdravotnická organizace (WHO) uznala blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA) lékovou skupinou první volby v léčbě hypertenze [7]. Jasnou indikací pro AIIA však byl pouze suchý dráždivý kašel po ACE inhibitech (ACE-I) u pacientů, kde jsou ACE-I plně indikovány [7]. Od roku 2003 ve všech evropských i světových doporučeních pro diagnostiku a léčbu hypertenze jsou AIIA základní lékovou skupinou spolu s diuretiky, Ca blokátory, beta-blokátory a ACE inhibitory, a to pro monoterapii i kombinaci léčbu [3,13,14].

Co říkají o All antagonistech doporučení České společnosti pro hypertenzi 2012 [3]

Při farmakoterapii hypertenze pro monoterapii i kombinaci léčbu užíváme v první řadě přípravky ze skupin, pro které jsou k dispozici data ze studií vyhodnocujících morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární (KV) příhody. Jsou to následující třídy antihypertenziv: ACE inhibitory, blokátory receptorů angiotenzinu II, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory. Další léky jsou vhodné teprve tehdy, když se nedaří dosáhnout úspěšné léčby hypertenze pomocí základních antihypertenziv ani při použití jejich kombinací. Při výběru antihypertenziva bereme v úvahu také další vlastnosti preparátů, jako je jejich vliv na metabolické a hemodyna-

mické parametry nebo renální funkce. Indikace a kontraindikace All antagonistů jsou uvedeny v tab. 1 (v guidelinees tab. 8).

AT₁-blokátory neboli sartany (AIIA) jsou v současné době univerzálními antihypertenzivy a je možné je využít k léčbě hypertenze ve stejných indikacích jako ACE inhibitory. Také kontraindikace jsou stejné. Sartany nevyvolávají kašel jako ACE inhibitory. Mají ze všech antihypertenziv nejméně nežádoucích účinků a nemocní léčení sartany vykazují nejlepší dlouhodobou perzistenci na léčbě. Během léčby AT₁-blokátory je vhodné monitorování hladin draslíku, urey a kreatininu.

O kombinaci léčby se udává následující. Nemáme data z velké klinické studie s kombinací AIIA a dlouhodobé blokátory vápníkového kanálu, předpokládá se ale stejný efekt jako u kombinace ACE-I a Ca blokátory. Další vhodná kombinace je s diuretikem. Kombinace AIIA s ACE-I patří spíše mezi nedoporučované [3].

Široké užití AIIA v léčbě hypertenze začalo v červnu roku 2002 na světovém kongresu o hypertenzi v Praze [11,12]. Zde byly prezentovány výsledky dosud největších srovnávacích studií u hypertenze – LIFE, Losartan Intervention For Endpoints (první výsledky byly prezentovány již v Atlantě v březnu roku 2002) [1] a studie SCOPE, the Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives [5,6].

Studie LIFE

Studie LIFE sledovala 9193 nemocných ve věku 55–80 let s krevním tlakem při randomizaci 160–200/95–115 mm Hg a s prokázanou hypertrofií levé komory [1]. Polovina nemocných byla léčena losartanem v dávce titrované od 50 do 100 mg, druhá polovina atenolem se stejnou titrací. Podle tlaku mohl být přidán hydrochlorothiazid. Průměrná doba sledování byla 4 roky. Hlavní výsledky ukazují tab. 2 a obr. 1 a 2.

Studie LIFE je jednou z prvních studií prokazujících, že efekt některé lékové skupiny je ovlivněn nejen mírou poklesu krevního tlaku, ale i dalšími specifickými vlastnostmi, které vedou k významným klinickým rozdílům, především snížení cévních mozkových příhod a nového diabetes mellitus.

Studie SCOPE

Ve studii SCOPE byl srovnáván candesartan s jinou antihypertenzní léčbou (vyjma ACE-I a AIIA) u 4 937 hypertoniků starších 70 let [5,6]. Mezi hlavní zařazovací kritéria patřil věk 70–89 let, systolický krevní tlak (TKs) 160–179 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak (TKd) 90–99 mm Hg. Nemocní byli randomizováni k léčbě candesartan 8–16 mg nebo placebo a pokud po 3 měsících byl TKs > 160 mm Hg a/nebo TKd > 90 mm Hg, mohla být přidána libovolná antihypertenzní medikace vyjma ACE-I a AIIA tak, aby bylo do-

Tab. 1. Použití AIIA dle guidelines ČSH 2012.

Skupina antihypertenziv	Indikace: vhodné typy hypertenze a konkomitantní stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
blokátory AT ₁ -receptorů	- všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství - diabetická a nediabetická nefropatie - hypertrofie levé srdeční komory - systolická dysfunkce levé komory - městnavé srdeční selhání - stav po infarktu myokardu - zvažit u fibrilace síní - kašel při užívání inhibitorů ACE	těhotenství hyperkalemie bilaterální stenóza renálních tepen	ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

saženo uspokojivé kontroly krevního tlaku. Nemocní byli sledováni 3–5 let.

Rozdíl v poklesu krevního tlaku mezi candesartanem a placebem byl 3,2/1,6 mm Hg ($p < 0,001$).

Primární cíl, pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP), byl o 10,9 %, což nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,19$) (obr. 3). Statisticky významný byl pokles cévních mozgových příhod (tab. 3) a na hranici statistické významnosti byl pokles nového diabetes mellitus.

Primární cíl byl dosažen u nemocných, kteří neměli během studie přidání další antihypertenzní medikaci, kde pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP) v candesartanové větvi byl o 32,19 % ($p = 0,012$) (obr. 4).

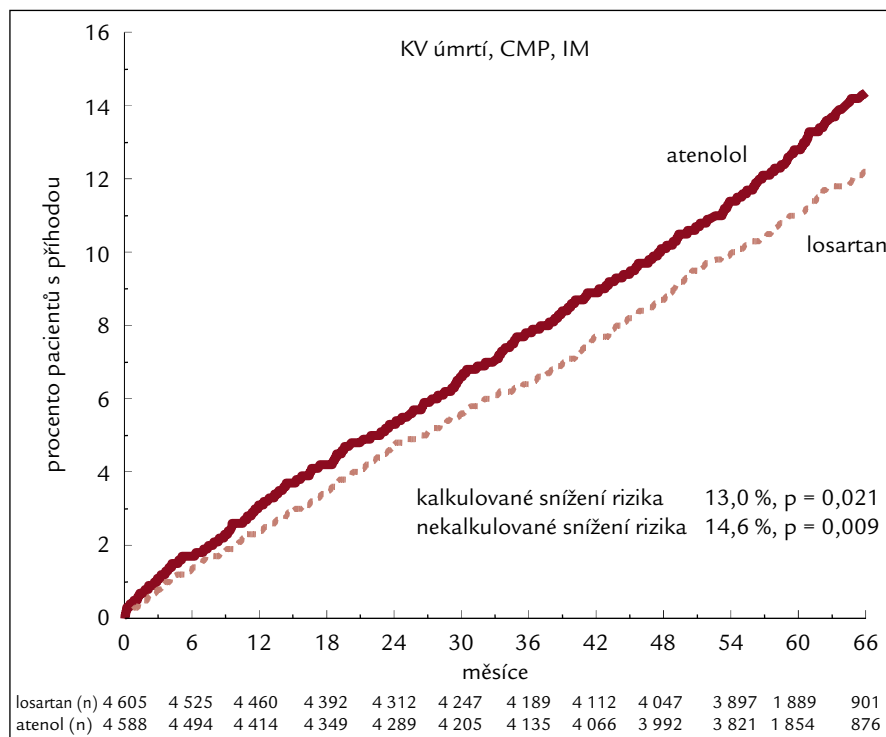
Srovnání hlavních výsledků obou studií ukazuje na velkou homogenost a komplexnost těchto dat (tab. 4).

Studie OSCAR

Studie OSCAR byla otevřenou studií v 28 zemích o kognitivních funkcích a snížení systolického krevního tlaku, jejímž cílem je vyhodnotit dopad léčby založené na eprosartanu na kognitivní funkce [4]. Pro hodnocení kognitivních funkcí byla použita zkouška MMSE (Mini-Mental State Examination). Léčba krevního tlaku byla zahájena eprosartanem 600 mg/den s plánem nasadit další léky po 1 měsíci u pacientů s nedostatečnou reakcí krevního tlaku. Použití eprosartanu, buď jako monoterapie, nebo v kombinovaném režimu, bylo spojeno s výrazným snížením krevního tlaku z 161,9/93,1 mm Hg na začátku na 136,1/80,8 mm Hg po 6 měsících ($p < 0,0001$). Celkové průměrné skóre zkoušky MMSE po dokončení následného období bylo $27,9 \pm 2,9$ ve srovnání s $27,1 \pm 3,4$ na začátku ($p < 0,0001$). Byla prokázána významná korelace mezi průměrnou absolutní reakcí zkoušky MMSE a snížením systolického krevního tlaku. Na konci studie měli pacienti se systolickým krevním tlakem

Tab. 2. Hlavní výsledky studie LIFE.

	losartan (n = 4 605) n/%	atenolol (n = 4 588) n/%	p
kombinovaný cíl (úmrtí, CMP, IM)	508 (11 %)	588 (13 %)	0,021
kardiovaskulární úmrtí	204 (4 %)	234 (5 %)	0,206
CMP	232 (5 %)	309 (7 %)	0,001
infarkt myokardu	198 (4 %)	188 (4 %)	0,491
srdeční selhání	153 (3 %)	161 (4 %)	0,765
nový diabetes mellitus	241 (6 %)	319 (8 %)	0,001



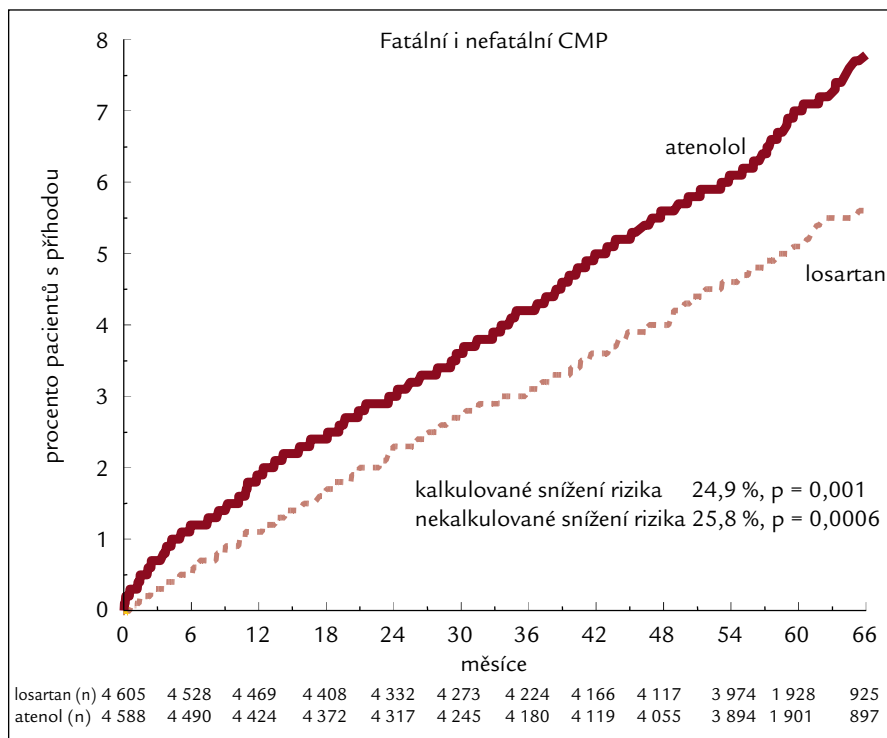
Obr. 1. Primární cíl ve studii LIFE.

nižším než 140 mm Hg výrazněji zlepšení výsledku zkoušky MMSE než pacienti se systolickým krevním tlakem mezi 140 a 159 mm Hg nebo pacienti se systolickým krevním tlakem

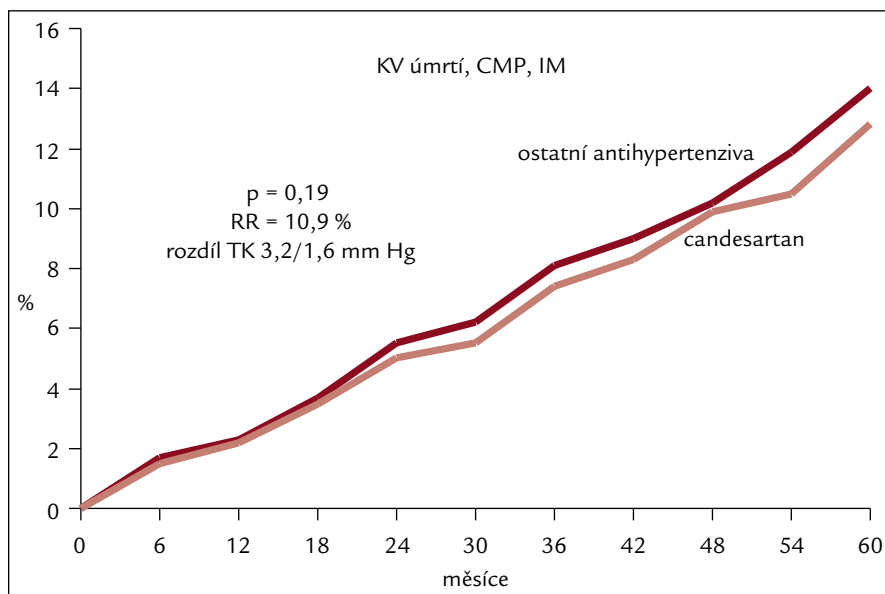
nejméně 160 mm Hg. Dále bylo prokázáno, že kognitivní pokles je nezávisle spojen s věkem (obr. 5) a je závislý na výchozí hodnotě MMSE (obr. 6).

Tab. 3. Hlavní výsledky studie SCOPE.

	candesartan n (%)	placebo n (%)	p
hlavní kardiovaskulární příhody	238 (9,6)	266 (10,8)	ns
kardiovaskulární úmrtí	141 (5,7)	150 (6,1)	ns
IM bez úmrtí	54 (2,2)	47 (1,9)	ns
CMP bez úmrtí	68 (2,7)	93 (3,8)	0,04
všechny IM	70 (2,8)	63 (2,6)	ns
IM s úmrtím	18 (0,7)	18 (0,7)	ns
všechny CMP	89 (3,6)	115 (4,7)	0,04
CMP s úmrtím	24 (1,0)	26 (1,1)	ns
celková úmrtnost	255 (10,3)	264 (10,7)	ns



Obr. 2. Fatální a nefatální CMP ve studii LIFE.



Obr. 3. Primární cíl ve studii SCOPE - všichni nemocní.

Výsledky observační studie OSCAR zaměřené na kognitivní funkce a snížení systolického krevního tlaku pod-

porují tvrzení, že antihypertenzní léčba založená na léčích, které se zaměřují na systém renin-angiotenzin, je

spojena se zachováním kognitivních funkcí.

Studie POWER

Studie POWER (Physicians' Observational Work on Patient Education According to their Vascular Risk) představuje 6měsíční, otevřenou, mezinárodní, postregistrační, observační hodnocení eprosartanu s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost léčby vysokého arteriálního tlaku založené na eprosartanu u rozsáhlé populace v 16 zemích s různými stupni kardiovaskulárního rizika a účinek léčby založené na eprosartanu na celkové kardiovaskulární riziko pomocí nástroje SCORE nebo framinghamských rovnic rizika [2].

Zařazení nemocní museli mít nově diagnostikovanou mírnou až středně závažnou hypertenzi (průměrný systolický tlak vsedě > 140 mm Hg), kterou lékaři navrhli k léčbě eprosartanem, nebo se stávající hypertenzí považovanou za nedostatečně kontrolovanou pomocí současné léčby nebo u pacientů, kteří netolerovali jiná antihypertenziva. Úvodní léčba zahrnovala eprosartan v dávce 600 mg/den. Tato léčba mohla být doplněna jinými antihypertenzivy (přednostně hydrochlorothiazidem v dávce 12,5 mg/den), pokud nebyla úprava krevního tlaku po jednom měsíci monoterapie eprosartanem považována za dostatečnou.

Primární cílový ukazatel účinnosti ve studii POWER byla absolutní změna systolického krevního tlaku. Účinek léčby založené na eprosartanu na celkové kardiovaskulární riziko byl specifický sekundární cílový ukazatel. Za tímto účelem byla aplikována metoda SCORE (s výjimkou Kanady).

Od května roku 2005 do října roku 2009 bylo zařazeno celkem 29 754 pacientů ve 4 158 centrech. Z této populace byla identifikována skupina intention-to-treat 26 192 pacientů zahrnující pacienty ve věku ≥ 18 let, střední doba léčby byla 182 dnů. Během průzkumu byla přibližně 1/3 pacientů zařazena do monoterapie

Tab. 4. Srovnání výsledků studií SCOPE a LIFE.

	SCOPE (n = 4 937)	LIFE (n = 9 193)
velké kardiovaskulární příhody	-11 %	-13 %
CMP	-24 %	-26 %
IM	+10 %	+5 %
nový diabetes mellitus	-20 %	-25 %

pie (pouze eprosartan), duální terapie nebo vícečetné léčby. Kombinovaná léčba byla častěji zaznamenána u mužů, u starších nebo diabetických pacientů a u pacientů s významnou kardiovaskulární anamnézou.

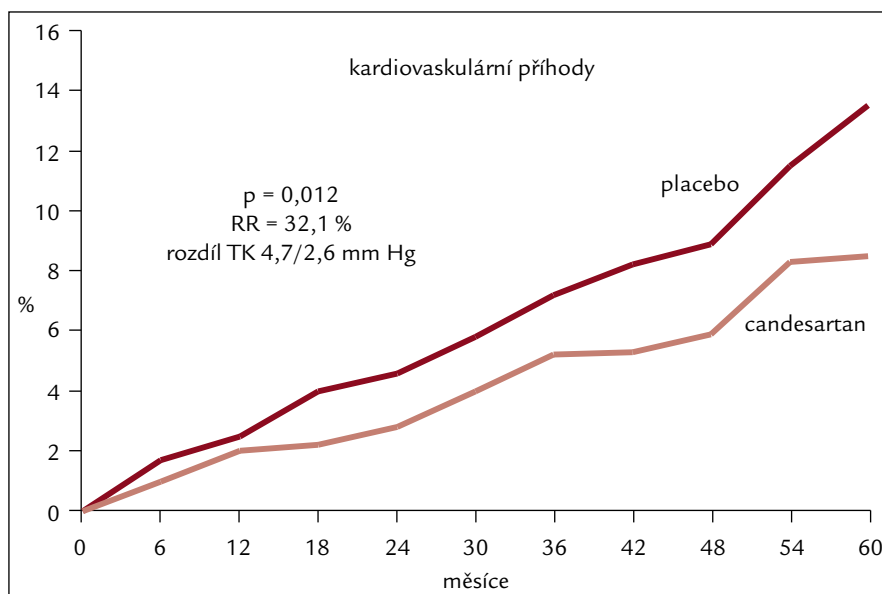
Průměrný systolický krevní tlak se během průzkumu u populace intention-to-treat snížil o $25,8 \pm 14,4$ mm Hg ($p < 0,001$ oproti výchozímu stavu), průměrný diastolický krevní tlak se snížil o $12,6 \pm 9,5$ mm Hg. Celkem 62 % pacientů dosáhlo předem definované cílové hodnoty systolického krevního tlaku < 140 mm Hg plus diastolického krevního tlaku < 90 mm Hg na konci observační fáze. Pacienti v sekundární prevenci ICHS či CMP byli vyřazeni z výpočtů SCORE.

Stav kardiovaskulárního rizika reprezentovaný průměrnými hodnotami SCORE se podstatně zlepšil během léčebné a observační fáze studie POWER ($p < 0,001$). Při neexistenci strukturovaných intervencí proti dalším hlavním kardiovaskulárním rizikovým faktorům musí být odvozeno, že tento účinek byl podstatně, pokud ne zcela, výsledkem snížení systolického krevního tlaku.

Studie MOSES

Studie MOSES (Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention) srovnávala dosud zlatý standard v sekundární prevenci cévní mozkové příhody a v léčbě systolické hypertenze nitrendipin s eprosartanem [8–10]. Studie byla prospektivní, randomizovanou, kontrolovanou a multicentrickou studií a odpovídala prospektivnímu, randomizovanému, otevřenému, dvojité slepému uspořádání (PROBE).

Studie MOSES zahrnovala pacienty z praxe interního lékařství a všeobecného lékařství a nemocnic v Německu a Rakousku. Byla zahájena v říjnu roku 1998 a začlenění pacientů skončilo v únoru roku 2002. Pacienti museli být sledováni po dobu delší než 2 roky, maximálně 4 roky. Zahrnuto bylo celkem 1 405 hypertoniků s ana-



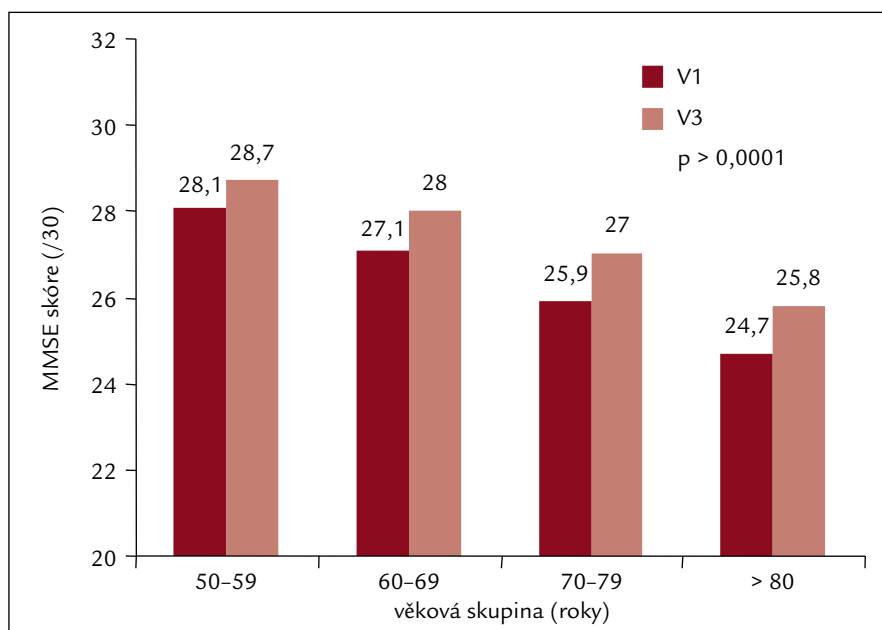
Obr. 4. Kardiovaskulární příhody ve studii SCOPE – nemocní na monoterapii.

mnézou cerebrovaskulární příhody. Kritérii pro zařazení byla hypertenze vyžadující léčbu a anamnéza cerebrovaskulárních příhod. Předchozí léčba byla zastavena a pacienti přešli přímo ze své dosavadní léčby na léky randomizované studie (eprosartan nebo nitrendipin). Pacienti byli rozděleni do léčebných skupin na základě počítačově generovaného návrhu rozdělení.

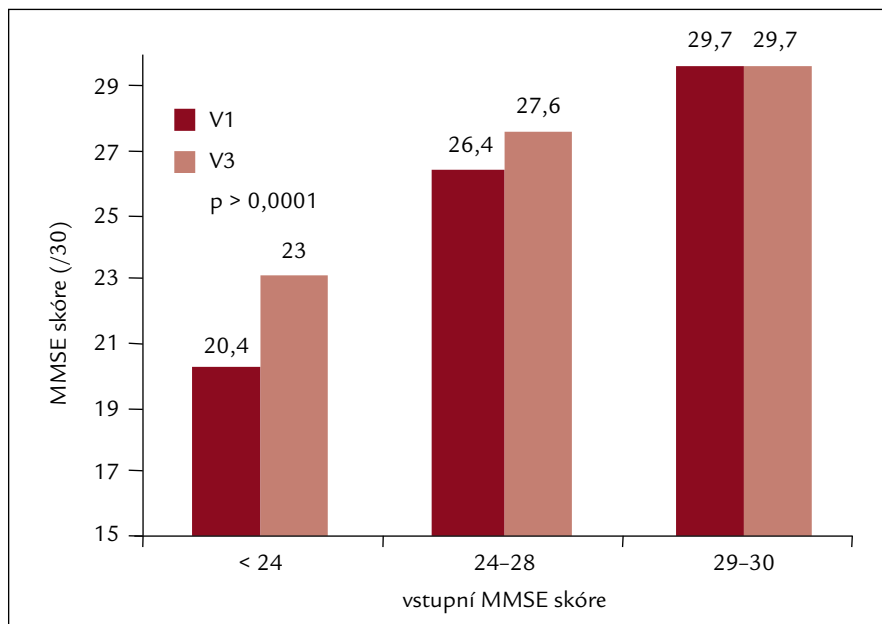
Účastníkům bylo doporučeno užívat v rámci studie léky (600 mg eprosartan nebo 10 mg nitrendipin) jednou denně. Všechny ostatní aspekty lékař-

ské a chirurgické péče byly ponechány na uvážení lékaře.

Od 3. týdne léčby mohla být dávka zvýšena nebo mohla být zahájena kombinovaná léčba. Cílovým krevním tlakem pro dlouhodobou léčbu byl systolický krevní tlak < 140 mm Hg a diastolický krevní tlak < 90 mm Hg vsedě. Doporučeno bylo přidat diuretika jako první kombinační lék, následně beta-blokátory a pak alfa-blokátory nebo centrálně působící látky. Kombinované léčbě s ACE inhibitory, antagonisty angiotenzinu II receptoru



Obr. 5. MMSE ve vztahu k věku ve studii OSCAR.



Obr. 6. MMSE ve vztahu k výchozí hodnotě ve studii OSCAR.

typu 1 nebo antagonisty vápníku bylo doporučeno se vyhnout a měla být nasazena pouze v klinicky nezbytných případech.

Primární cíl byl složen z celkové mortality a všech kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, včetně příhod recidivujících. Sekundární cílové body byly všechny jednotlivými komponenty kombinovaného primárního cíle. Dalšími předem specifikovanými sekundárními cílovými body bylo hodnocení funkční schopnosti kapacity pacientů a jejich mentální funkce.

Snížení krevního tlaku bylo podobné u obou skupin současně a ve srovnatelné míře bez jakýchkoli významných rozdílů v průběhu sledovaného období. Již po 3 měsících bylo dosaženo středních normotenzních hodnot a ty zůstaly v průběhu studie (3 měsíce 136,7/80,8 mm Hg oproti 135/79,9 mm Hg) stabilní. Na konci studie nebo při poslední návštěvě byl průměrný krevní tlak v ordinaci 137,5/80,8 mm Hg (SD 16,7/8,9) u skupiny s eprosartanem a 136,0/80,2 mm Hg (SD 15,6/8,8) u skupiny s nitrendipinem. Po 3 mě-

sících dosáhlo 75,5 % ve skupině s eprosartanem a 77,7 % ve skupině s nitrendipinem systolické i diastolické normotenze ($\leq 140/90$ mm Hg). Po celou dobu studie mělo normalizovaný krevní tlak v průměru 76 % pacientů ve skupině s eprosartanem a 78 % ve skupině s nitrendipinem.

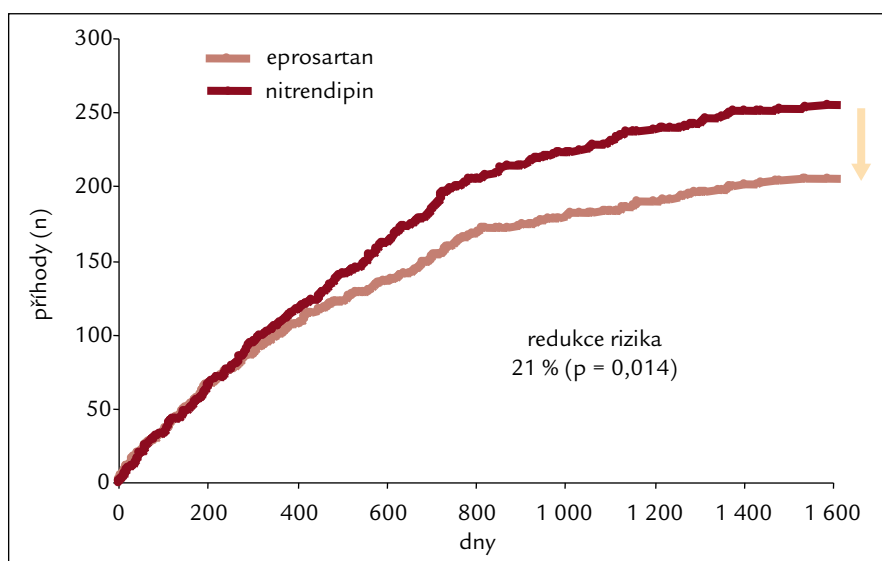
Monoterapie eprosartanem dostatovala u 34,4 % pacientů a monoterapie nitrendipinem 33,1 % pacientů. Kombinovaná léčba byla nutná u 65,6 % pacientů s eprosartanem a u 66,9 % pacientů s nitrendipinem.

Během sledovaného období došlo k celkem 461 příhodám fatálním i nefatálním (včetně opakujících se příhod): 206 ve skupině s eprosartanem a 255 ve skupině s nitrendipinem. To představuje výskyt 13,3 oproti 16,7 na 100 patientských let ($p = 0,014$). Výskyt primárního cíle a jednotlivých součástí primárního cíle ukazují obr. 7, 8 a 9.

Celkem došlo ke 236 cerebrovaskulárním příhodám: 102 ve skupině s eprosartanem a 134 ve skupině s nitrendipinem ($p = 0,026$), ischemických cévních mozkových příhod bylo 31 oproti 39, TIA 66 oproti 92 a intracerebrální krvácení 5 oproti 3.

Celkem došlo k 178 kardiovaskulárním příhodám: 77 ve skupině s eprosartanem a 101 ve skupině s nitrendipinem ($p = 0,061$). Akutní koronární syndrom byl 39 oproti 48, srdeční selhání 30 oproti 46, fatální srdeční arytmie 7 oproti 11 a plicní embolie 1 oproti 3.

Celková úmrtnost byla 109 pacientů bez významných odlišností v kategoriích kardiovaskulární, cerebrovaskulární a nevaskulární smrti. Průměrné hodnoty před a na konci studie neprokázaly žádné významné rozdíly v hodnotách MMSE, Barthelova indexu a Rankinova skóre. Frekvence nežádoucích účinků: závratě/hypotenze (12,9 % oproti 10,6 %), pneumonie (10,8 % oproti 11,4 %) a metabolické poruchy (5,5 % oproti 5,9 %) byla v obou skupinách srovnatelná.

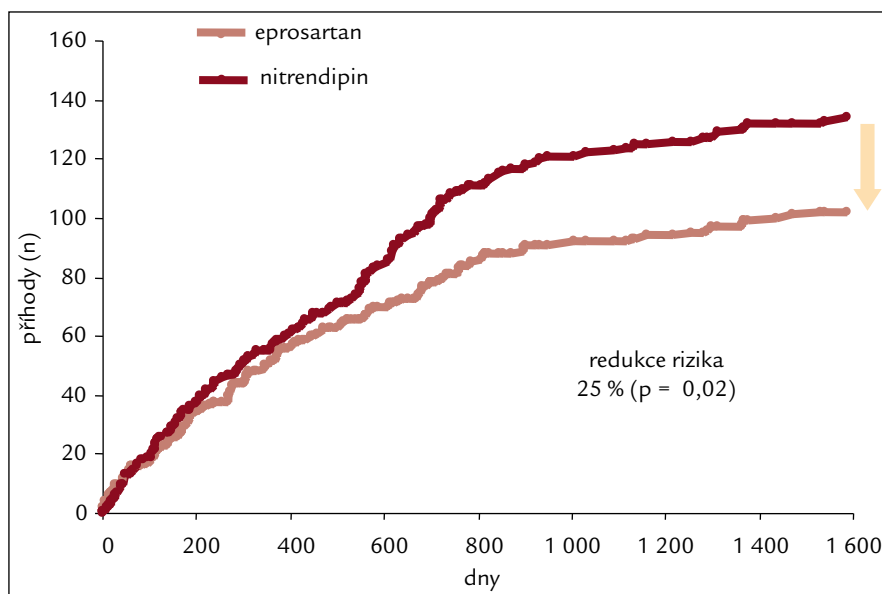


Obr. 7. Primární cíl ve studii MOSES.

Studie byla provedena tak, aby testovala hypotézu, že u hypertenzních pacientů po mozkové příhodě, při stejné úrovni kontroly krevního tlaku, je pro snížení cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality účinnější léčba založená na eprosartanu než léčba založená na nitrendipinu. Význam nejen srovnatelných, ale i normalizovaných hodnot krevního tlaku byl přesvědčivě prokázán v posledních hypertenzních studiích. Bylo jednoznačně prokázáno, a to ve studii VALUE, že malé rozdíly v krevním tlaku vedou ke značným rozdílům v cévních příhodách, zejména u CMP a srdečního selhání. Navíc studie VALUE prokázala, že brzká normalizace krevního tlaku má velký význam při snižování kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

Proto bylo nejdůležitějším cílem studie MOSES dosažení srovnatelné normalizace krevního tlaku a tohoto cíle bylo dosaženo. Krevní tlak byl snížen na srovnatelný rozsah bez významných rozdílů mezi oběma skupinami po celou dobu průběhu studie. Na konci studie nebo při poslední návštěvě byly průměrné hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku normalizované (skupina s eprosartanem 133,2/80,4 mm Hg, skupina s nitrendipinem 132,7/80,2 mm Hg). Dále byly tyto výsledky potvrzeny ABPM. Záměrem bylo dosažení normálního krevního tlaku u 2/3 pacientů po 3 měsících. Celkem 75,5 % dosáhlo hodnot < 140/90 mm Hg s eprosartanem a 77,7 % s nitrendipinem. V celém sledovaném období vykazovalo normalizovaný krevní tlak v průměru 76 %, resp. 78 % pacientů. Skutečnost, že počet skutečně zjištěných příhod byl nižší, než se a priori odhadovalo, lze přisuzovat silnému vlivu snížení krevního tlaku v obou větvích léčby.

Studie MOSES se liší od nedávných studií hypertenze v několika aspektech. MOSES je studií sekundární prevence. Všichni pacienti sledovaní ve studii MOSES měli vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění, protože



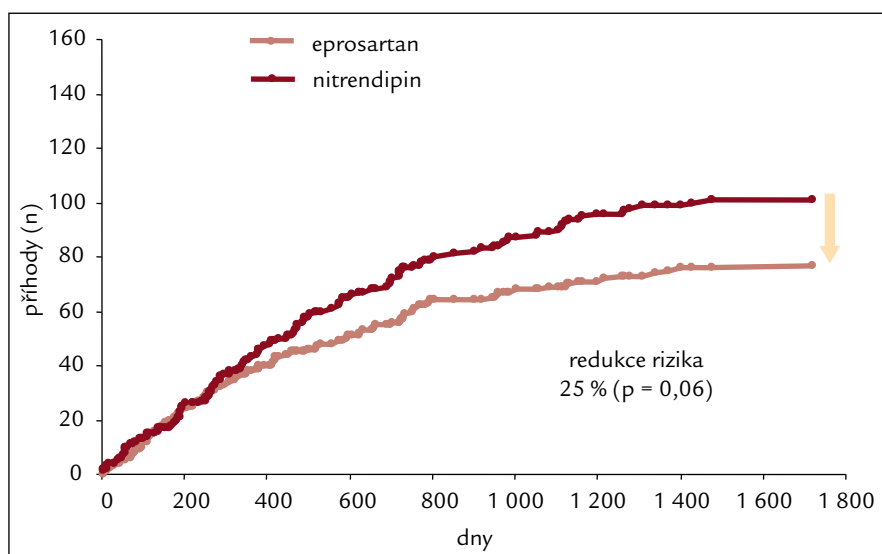
Obr. 8. Cerebrovaskulární příhody ve studii MOSES.

všichni z nich měli ≥ 1 cerebrovaskulární příhodu. Tyto údaje ukazují, že např. ve srovnání se studií LIFE se ve studii MOSES studovalo více pacientů s mnohem vyšším kardiovaskulárním rizikem. Studie MOSES se liší od jiných nedávných studií také v tom, že relevantní cerebrovaskulární příhoda byla dokumentována prostřednictvím vhodného zobrazovacího režimu (tj. buď CT, nebo magnetické rezonance).

Procento pacientů léčených monoterapií bylo ve studii MOSES relativně větší: 34,4 % a 33,1 % bylo léčeno pouze eprosartanem, resp. nitrendipinem (LIFE 11 % a 12 % a VALUE 27 %

a 25 %). To je další bod, který je rozhodující pro výklad srovnávacích studií hypertenze.

Studie MOSES splňuje nejdůležitější podmínky srovnávacích studií hypertenze. Ve studii MOSES dosáhlo vysoké procento pacientů cílového krevního tlaku pomocí studijních léků. Poměrně vysoké procento pacientů pouze užívalo srovnávané léky a v obou léčebných větvích bylo dosaženo téměř stejných úrovní kontroly krevního tlaku. Proto lze ve studii MOSES do značné míry vyloučit podcenění či přecenění možných účinků blokátoru receptoru angiotenzinu. Vzhledem k těmto před-



Obr. 9. Kardiovaskulární příhody ve studii MOSES.

pokladům studie MOSES odhaluje lepší ochranné účinky eprosartanu ve srovnání s nitrendipinem u vysoce rizikových pacientů.

Studie MOSES tak jasně ukázala nový směr v léčbě systolické hypertenze a v sekundární prevenci cévních mozkových příhod, kdy se ukazuje, že sartany obecně a především pak eprosartan by měly být lékem první volby.

Závěr

Evropská a česká doporučení platná v roce 2013 udávají 5 rovnocenných lékových skupin – ACE inhibitory, All antagonisty, Ca blokátory, beta-blokátory a diuretika. ACE inhibitory a All antagonisté jsou nazývány univerzálními antihypertenzivy s nejširším spektrem užití, především u nemocných s diabetes mellitus, s metabolickým syndromem či v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. All antagonisté se navíc stávají lékem volby u nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí a v sekundární prevenci cévní mozkové příhody. Doporučená kombinace je s Ca blokátory a diuretiky. Eprosartan – duální inhibitor AT₁-receptorů – ve studiích MOSES, OSCAR či POWER prokázal vysoce pozitivní efekt na systolický krevní tlak a na kognitivní funkce u hyperten-

zích [15]. Doporučená denní dávka je 600 mg.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
2. De Backer G. The SCORE model in the POWER study: an attempt to focus the limited resources for prevention on patients with greatest need. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: (Suppl. 5): S19–S24.
3. Filipovský J, Widimský jr. J, Cífková R et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2012. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék* 2012; 58: 785–802.
4. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 1642–1650.
5. Hansson L, Lithell H, Skoog I v zastoupení řešitelů studie SCOPE. Study on cognition and prognosis in elderly hypertensives (SCOPE). *Blood pressure* 1999; 8: 177–183.
6. Hansson L, Lithell H, Skoog I v zastoupení řešitelů studie SCOPE. Study on cognition and prognosis in elderly hypertensives (SCOPE). *Baseline characteristics. Blood pressure* 2000; 9: 146–151.

7. Chalmers J, Mancía G, van Zwieten et al. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.
8. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. MOSES – Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
9. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Eprosartan – duální blokátor AT₁-receptorů. *Kardiologická revue* 2012; 14: 121–125.
10. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Eprosartan: klinický profil. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2012; 1: 26–30.
11. Špinar J, Vítovec J. All antagonisté vytáhli trumfově eso – studie LIFE a SCOPE. *Cor Vasa* 2002; 44: 537–541.
12. Špinar J, Vítovec J. AIIA v roce 2002. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Kardiologická revue* 2002; 4: 215–224.
13. Task Force Members 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
14. Widimský jr. J, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék* 2008; 1: 101–118.
15. Xu FY, Yang B, Shi D et al. Antihypertensive effects and safety of eprosartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 195–205.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 29. 12. 2012
Přijato po recenzi: 2. 1. 2013